의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2024.09.02</td><td>접수번호</td><td>20240166338</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">자료제출의약품(■ 최초, □ 변경)</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">바이엘코리아(주)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">아일리아프리필드시린지8밀리그램(애플리버셉트)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">애플리버셉트</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">용액주사제
1 프리필드시린지(0.184 밀리리터) 중 애플리버셉트 21.03 밀리그램</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2025.08.27.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">- 미국 : 8mg 바이알 2023.08.18.
- 유럽 : 8mg 바이알 2024.01.05. 프리필드시린지 추가 2025.03.12.</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과 바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>박지혜 심사원, 도희정 연구관, 박현정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>유전자재조합의약품과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김영은 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장
(기시) 김효진 주무관, 진미령 연구관, 김호정 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>바이오의약품품질관리과</td><td>GMP
담당자</td><td>윤아(류정임) 심사원, 문성은 사무관, 안광수 과장</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

1. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성의 치료 2. 당뇨병성 황반 부종에 의한 시력 손상의 치료

○ 용법·용량

이 약은 유리체 내 주사로 투여되어야 한다. 이 약 투여 시 자격을 갖춘 유리체 내 주사 경험이 있는 의사에 의해 투여되어야 한다. 유리체 내 주사는 의학적 표준 및 적용 가능한 지침에 따라 실시되어야 한다. 일반적으로, 적절한 마취제와 국소 적용 광범위 살균제(예: 포비돈 아이오다인)를 포함한 무균법이 사용되어야 한다. 수술시 적용하는 손 소독, 무균 장갑, 무균 천(sterile drape), 무균 개검기(Eyelid speculum)(또는 동등한 장비)가 권장된다. 유리체 내 주사 직후, 환자의 안구 내압 상승을 모니터링 해야 한다. 적절한 모니터링은 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 조사 또는 안구 내압 측정법(tonometry)으로 이루어질 수 있다. 필요한 경우, 무균 천자술(sterile paracentesis)을 실시할 수 있어야 한다. 유리체 내 주사 후 환자에게 안구내염[예: 눈 통증, 눈 충혈, 광선 공포증(photophobia), 시야 흐림(blurring of vision)]을 시사하는 증상이 있으면 지체 없이 보고하도록 지시하여야 한다. 각 프리필드시린지는 한쪽 눈 치료에만 사용해야 한다. 이 약의 정확한 투여를 위해 사용상의 주의사항 11. 적용상의 주의를 참고한다. 주사 후 사용하지 않은 제품 또는 폐기물은 규정에 따라 폐기한다. 이 약의 권장용량은 8 mg (이 약 0.07 mL와 동일) 이다. 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성과 당뇨병성 황반 부종 적응증에 대한 용법・용량은 동일하다. 이 약은 첫 3개월 동안 매월 1회 주사하고 이후 시력 및/또는 해부학적 검사결과에 대한 의사의 판단에 근거하여 투여간격을 최대 매 16주로 연장할 수 있다. 그 이후에 안정적인 시력 및/또는 해부학적 검사결과를 유지하며 treat-and-extend 용량 요법을 통해 투여 간격을 최대 20주까지 연장할 수 있다(사용상의 주의사항 14. 전

문가를위한 정보 중 3) 임상적 유효성 및 안전성 항 참조). 20주보다 긴 투여 간격에 대한 자료는 제한적이다.
시력 및/또는 해부학적 검사결과가 악화되는 경우, 의사의 판단에 따라 치료 간격은 단축되어야 한다. 유지 요법의 최소 투여 간격은 8주로 한다.
이 약을 4주 투여 간격으로 3회를 초과하여 연속으로 투여한 경우는 연구되지 않았다(사용상의 주의사항 14. 전문가를 위한 정보 참조).
모니터링 방문 일정은 환자의 반응에 근거하여 의사의 판단에 따라 결정되어야 한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 안구 또는 안구 주변 감염 환자
2) 활동성 중증의 안구 내 염증이 있는 환자
3) 이 약 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 유리체 내 주사 관련

이 약을 포함하여, 유리체 내 주사는 안구내염, 안구 내 염증(intraocular inflammation), 열공 망막 박리, 망막 열공 및 의인 외상성 백내장과 관련되어 있다(3. 이상사례 참조). 이 약을 투여할 때 적절한 무균 주사법을 이용해야 한다.
안구내염이 의심되거나 상기 언급한 사례가 의심되는 증상이 있을 시 지체없이 보고하도록 환자를 교육해야 하고, 적절히 관리되어야 한다.

2) 안구 내압 증가

이 약을 포함하여, 유리체 내 주사는 투여 후 60분 이내에 안구 내압의 증가가 나타났다(3. 이상사례 참조). 따라서 안구 내압과 시신경 유두 관류(perfusion of optic nerve head) 모두를 모니터링 해야 하며 적절히 관리되어야 한다. 녹내장이 잘 조절되지 않는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다(안구 내압이 30 mmHg 이상일 때는 이 약을 투여하지 않는다).

3) 동맥 혈전 색전증 사건(Arterial thromboembolic events, ATE)

이 약을 포함하는 VEGF 억제제의 유리체 내 주사 후 동맥 혈전색전증 사건을 포함한 전신 이상사례가 보고되었으며 이론적으로 VEGF 억제제에 의해 나타날 수 있는 이상사례이다.

3. 이상사례

1) 안전성 프로파일 요약

3건의 2상/3상 임상시험에서 안전성군은 이 약을 투여한 환자 1,217명으로 구성되었다.

이 약의 유리체 내 주사 1,600건 중 1건 미만에서 주사 절차와 관련된 중대한 약물이상반응이 발생했으며 백내장, 안구 내압 증가, 망막 열상이 포함되었다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조). 이 약을 투여받은 환자의 최소 2%에서 가장 빈번하게 관찰된 약물이상반응은 백내장(8.2%), 시력 저하(4.4%), 유리체 부유물(4.0%), 결막 출혈(3.8%), 유리체 박리(3.7%), 망막 출혈(3.6%), 안구 내압 증가(2.8%) 및 눈 통증(2.0%)이었다.

임상시험 CANDELA, PULSAR 및 PHOTON에서 관찰된 안전성 프로파일은 이 약과 아일리아 2 mg을 투여받은 환자에서 그리고 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD)과 당뇨병성 황반 부종(DME) 환자에서 유사했다.

2) 약물이상반응 표

아래의 안전성 데이터는 이 약의 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD) 및 당뇨병성 황반 부종(DME) 적응증에 대한 2상/3상 임상시험에서 보고된 주사 절차 또는 이 약과 타당한 인과관계의 가능성이 있는 모든 약물이상반응을 포함한다.

약물이상반응은 기관계 분류에 따라 분류되었으며 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다:

매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000)

각 빈도 그룹에서 약물이상반응의 정도가 심한 것부터 순서대로 나열하였다.

표 1. 2상/3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 nAMD 또는 DME 환자에서 보고된 모든 투여 관련 약물이상반응

기관	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계 장애	과민반응*		
눈 장애	백내장	망막 박리	각막 부종
	안구 내압 증가	망막 열상	수정체 혼탁
	유리체 부유물	망막 색소 상피 열상	망막 변성
	유리체 박리	망막 색소 상피 박리	눈꺼풀 자극
	유리체 출혈	홍채염	
	망막 출혈	홍채 섬모체염	
	시력 저하	포도막염	
	눈 통증	유리체염	
	결막 출혈	피질 백내장	
	점상 각막염	핵성 백내장	
	각막 찰과상	피막하 백내장	
		각막 미란	
		시야 흐림	
		주사 부위 통증	

		눈 이물감 눈물 분비 증가 주사 부위 출혈 결막 충혈 눈꺼풀 부종 안 충혈 주사 부위 자극	

* 과민반응 보고에는 발진, 소양증, 두드러기가 포함되었다.

3) 시판 후 관찰

다음의 약물이상반응이 애플리버셉트의 유리체 내 주사 시에 시판 후 환경에서 확인되었다.

- 안구 질환: 공막염

4) 다음과 같은 아일리아 2 mg의 약물이상반응이 이 약에서도 예상된다고 간주되나 이 약의 임상시험에서 보고되지는 않았다:

실명, 눈의 이상 감각, 각막 내피 결손, 전방 발적, 안구내염, 외상성 백내장, 전방축농, 중증 아나필락시스/아나필락시스양 반응.

4. 일반적 주의

1) 동맥 혈전 색전증 사건

동맥 혈전 색전증 사건(ATEs)은 VEGF의 전신 억제와 잠재적으로 관련성이 있는 이상사례이다. 이론적으로 VEGF 억제제의 유리체 내 투여 후 동맥 혈전 색전증 사건의 발생 위험성이 있다.

Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)에서 정의된 동맥 혈전 색전증 사건은 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관성 사망(원인 미상의 사망포함)을 포함한다.

최근 6개월 이내 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 또는 심근경색 병력이 있는 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD) 또는 당뇨병성 황반 부종(DME) 환자에서 이 약 치료 시의 안전성 자료는 제한적이다. 이러한 환자들에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

60주 동안의 신생혈관성 연령 관련 황반 변성(nAMD) 연구(PULSAR)에서 APTC 동맥 혈전 색전증 사건의 발생률은 아일리아 8mg 통합 투여군에서 0.4%(673명 중 3명)이었고, 아일리아 2mg 투여군에서 2.4%(336명 중 8명)로 보고되었다.

60주 동안의 당뇨병성 황반 부종(DME) 연구(PHOTON)에서 APTC 동맥 혈전 색전증 사건의 발생률은 아일리아 8mg 통합 투여군에서 4.5%(491명 중 22명)이었고, 아일리아 2mg 투여군에서 3.6%(167명 중 6명)로 보고되었다.

2) 제 1형 당뇨병으로 인한 당뇨병성 황반 부종, HbA1c 12%를 초과하는 당뇨 환자

또는 증식성 당뇨병성 망막병증을 가진 환자에서 이 약의 치료 경험은 제한적이다. 이 약은 활동성 전신 감염 또는 망막 박리나 황반원공 등이 동반된 환자에서는 연구되지 않았다. 조절되지 않는 고혈압을 동반한 당뇨병 환자에서 이 약은 사용되지 않았다. 의사는 이러한 환자들을 치료함에 있어 정보가 부족함을 고려하여야 한다.
3) 면역원성
다른 치료용 단백질 약물과 마찬가지로, 이 약은 잠재적인 면역원성이 있다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 이 약을 임부에게 사용한 자료는 제한적이다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다. 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하는 경우가 아니라면 임신 동안 이 약을 투여하여서는 안 된다.
2) 임신 가능성이 있는 여성은 치료 기간 및 이 약을 마지막으로 주사한 뒤 최소 4개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.
3) 이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유수유 아동에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 수유하는 동안 이 약은 권고되지 않는다. 이 약의 치료를 중지할 것인지 또는 모유수유를 중단할 것인지 결정해야 한다.

6. 고령자에 대한 투여
가용한 자료에 따르면 이러한 환자들에 대한 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

7. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여
간장애 또는 신장애 환자를 대상으로 실시한 연구는 없다. 가용한 자료에 따르면 이러한 환자들에 대한 이 약의 용량 조절의 필요성을 시사하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여
이 약의 18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향
이 약의 유리체 내 주사 및 관련된 눈 검진 후 일시적 시력 장애를 경험할 수 있다. 시력이 충분히 회복될 때까지 운전이나 기계 조작을 해서는 안된다.

10. 과량투여시의 처치
주사량 증가로 인한 과량 투여로 안구 내압이 증가할 수 있다. 따라서 과량 투여시 안구 내압을 모니터링 해야 하며 담당 의사가 필요하다고 판단한 경우 적절한 치료

를 시작해야 한다(2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 및 11. 적용상의 주의 참조).

11. 적용상의 주의

1) 이 약을 다른 의약품과 혼합해서는 안된다.

2) 이 약은 일회 투여용으로만 사용하고 한 프리필드시린지는 한 쪽 눈에만 사용한다. 한 프리필드시린지에서 여러 번 용량을 취할 경우 오염과 뒤따르는 감염의 위험성이 증가할 수 있다.

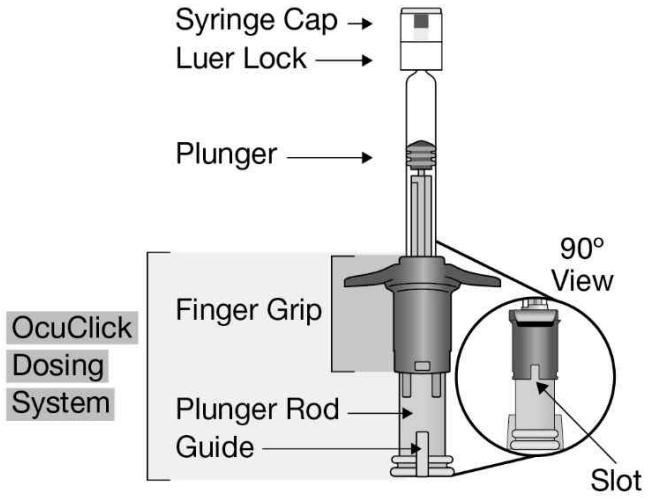
3) 패키지 또는 구성품의 사용기한이 경과되었거나, 손상 또는 변형된 경우 사용하지 않는다.

4) 프리필드시린지의 라벨을 확인하여 이 약의 함량이 올바른지 확인한다.

5) 사용 전 미개봉된 이 약의 블리스터팩은 24시간까지 실온(25° C / 77° F)에서 보관할 수 있다.

6) 유리체 내 주사에는 30G x ½인치 주사바늘을 사용해야 한다. 권장되는 30G x ½인치 보다 작은 크기의 주사바늘(더 높은 Gauge)을 사용하면 주사 시 소요되는 힘(injection force)이 증가할 수 있으므로 권장되지 않는다.

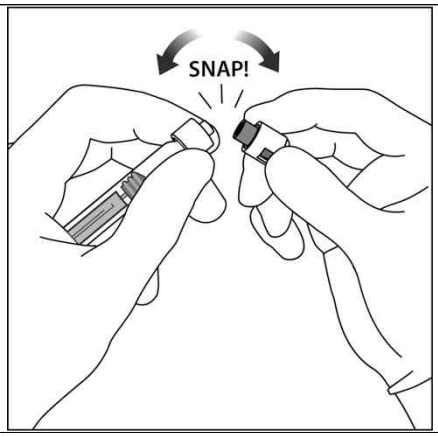
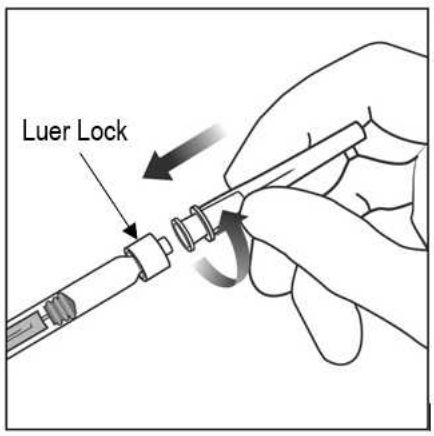
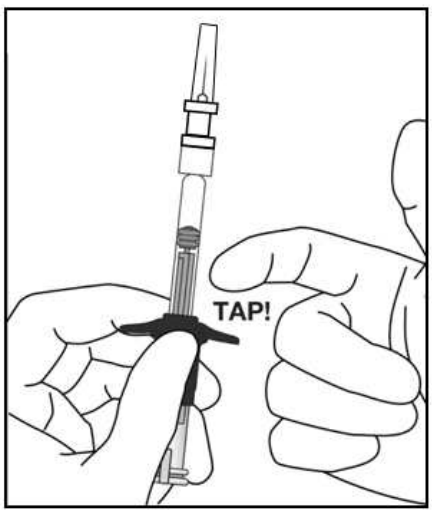
7) 조작 방법



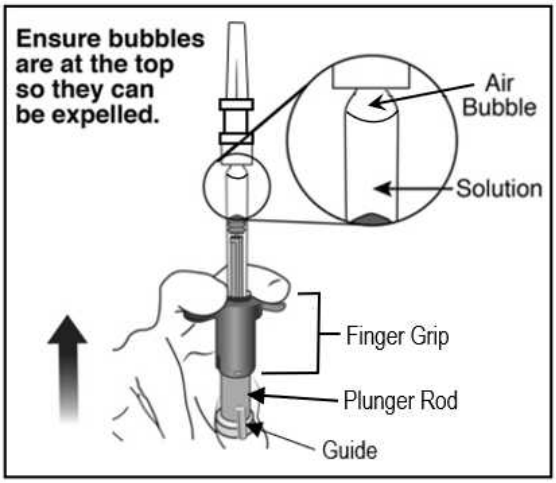
(1) 이 약을 투여할 준비가 되면 상자를 열고 블리스터 팩을 제거한다. 내용물의 무균성을 유지하면서 블리스터 팩을 주의하여 개봉한다. 주사바늘을 조립할 준비가 될 때까지 시린지를 무균 트레이에 보관한다.

(2) 단계 2-9의 수행은 무균조작법을 이용한다.
멸균 블리스터팩으로부터 시린지를 꺼낸다.

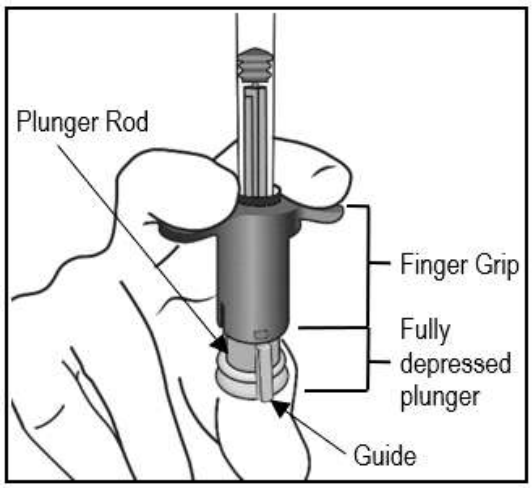
(3) 미립자가 있거나, 흐리거나 색이 변한 경우 그 프리필드시린지는 사용하지 않는다.
프리필드시린지에 손상이 있거나 느슨하거나, 시린지 캡이 루어락(Luer-lock)에서 분리된 경우 사용하지 않는다.

(4) 한 손으로 시린지를 잡고 다른 손의 엄지와 검지로 시린지 캡을 잡아 시린지 캡을 (돌리지 말고) 꺾어서 제거한다. 주의: 플런저 로드를 뒤로 당기지 않는다.	
(5) 30G x ½인치 주사바늘을 루어락 시린지 끝에 단단하게 돌려 고정한다.	
(6) 주사바늘이 위쪽으로 향하도록 시린지를 잡고, 시린지에 거품이 있는지 확인한다. 거품이 있으면 거품이 위로 올라갈 때까지 시린지를 부드럽게 두드린다.	

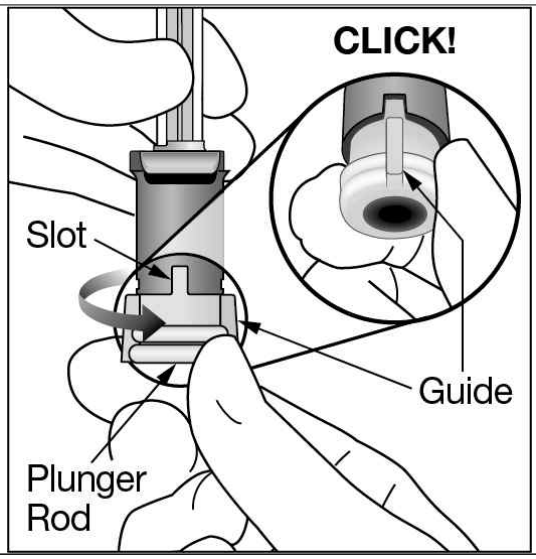
(7) 시린지는 용량 표시선이 없다. 다음의 단계에서 기계적으로 용량을 설정하도록 설계되었기 때문이다.
프라이밍 및 용량 설정을 위해 다음의 단계를 따른다.
거품을 모두 제거하고 과량의 약물을 배출시키기 위해, 플런저 로드가 멈출 때까지 천천히 민다.

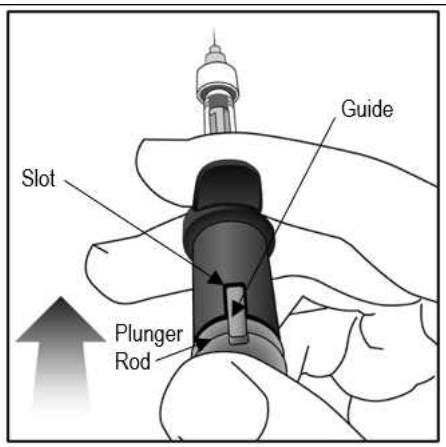


즉, 플런저 로드가 핑거 그립에 도달할 때까지 민다.



(8) 플런저 로드의 가이드가 슬롯과 정렬될 때까지 플런저 로드의 끝을 시계 방향 또는 반시계 방향으로 90도 돌린다. 이 때 "딸깍"하는 소리가 난다.
주의: 이제 장치는 투여할 준비가 되었다. 눈에 투여하기 전에 플런저 로드를 누르지 않는다.



(9) 바늘을 안구 주사 부위에 삽입한다. 플런저 로드가 멈출 때까지, 즉 가이드가 슬롯 내에 완전히 들어갈 때까지 플런저 로드를 밀어 넣어 용액을 주입한다. 일단 가이드가 슬롯 내에 있으면 추가적인 압력을 가하지 않는다. 시린지에 소량의 잔여 용액이 남아있는 것이 정상이다.	
(10) 프리필드시린지는 일회용으로만 사용한다. 주사 이후 사용한 시린지는 폐기한다.	

12. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 2~8℃에서 냉장 보관하며 얼리지 않는다.
차광을 위해 프리필드시린지를 원래의 상자와 블리스터 포장에 보관한다.

13. 기타

1) 각 프리필드시린지는 겉보기 충전 용량 0.184 mL를 포함한다.

14. 전문가를 위한 정보

약력학적 특성
애플리버셉트는 사람 IgG1의 Fc 부분에 융합된 사람 VEGF 수용체 1 및 2 세포외 도메인의 일부로 구성된 재조합 융합 단백질이다.
Chinese hamster ovary (CHO) K1 세포에서 재조합 DNA 기술을 사용해 애플리버셉트를 생산한다.
1) 작용 기전
혈관내피성장인자-A(VEGF-A) 및 태반성장인자(PlGF)는 내피 세포에 강력한 유사분열성, 화학주성, 혈관투과성 인자로 작용하는 VEGF 계열의 혈관신생인자이다. VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2 와 같이 내피세포 표면에 존재하는 두 가지 수용체 티로신 키나제를 통해 작용한다. PlGF는 백혈구 표면에도 존재하는 VEGFR-1에만 결합한다. VEGF-A에 의해 이러한 수용체가 과도하게 활성화되면 병리적인 신생혈관증식 및 과도한 혈관 투과가 발생할 수 있다. PlGF는 이러한 과정에서 VEGF-A와 상승작용을 일으킬 수 있으며, 백혈구 침윤 및 혈관 염증을 촉진하는 것으로 알려져 있다.
2) 약력학적 효과
(1) 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성 (nAMD)
신생혈관성 연령 관련 황반 변성은 병리적 맥락막 신생혈관(CNV)을 특징으로 한다.

CNV에서 혈액 및 액체가 누출되어 망막 비후 또는 부종 및/또는 망막하/망막내 출혈로 이어질 수 있으며, 시력 상실을 일으킬 수 있다.

PULSAR 임상시험에는 투여 경험이 없는(naïve) 신생혈관성 연령 관련 황반 변성 환자를 등록했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 1:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

HDQ12 및 HDQ16 군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 더 빈번한 투여 요법으로 이동할 수 있었다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

표 2. PULSAR 임상시험에서 약력학적 파라미터 (전체 분석군, FAS)

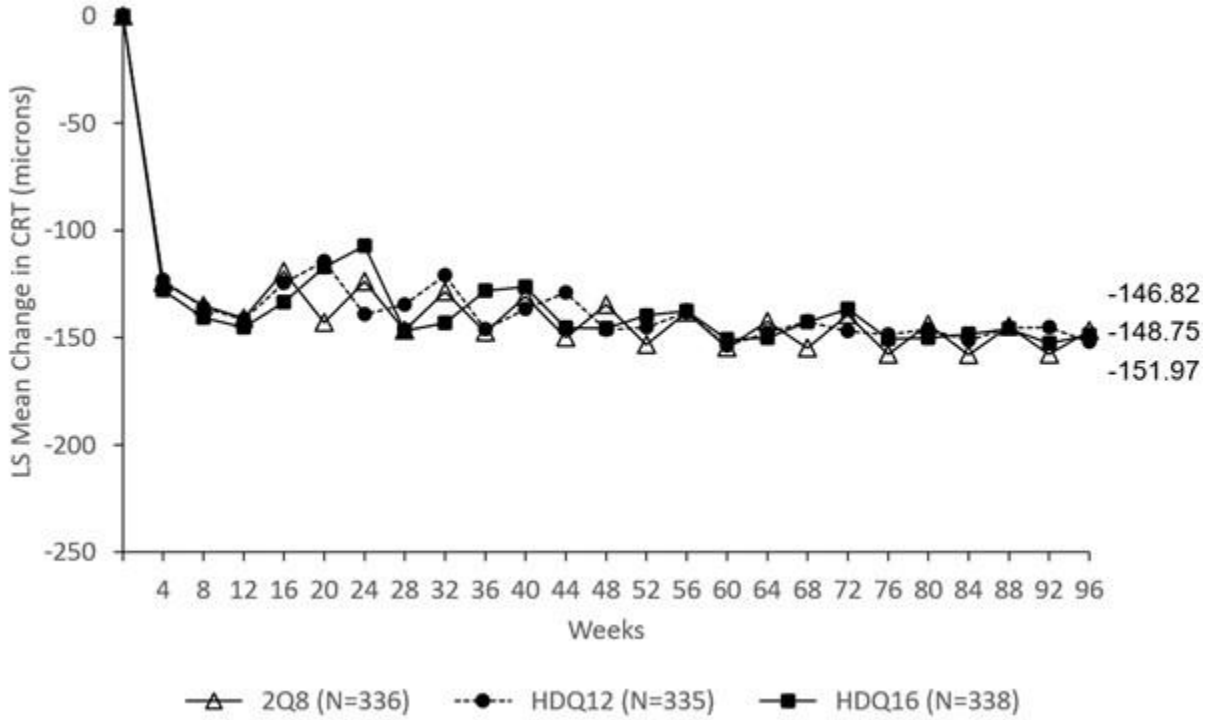
유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 335)	아일리아 HDQ16 (N = 338)	아일리아 2Q8 (N = 336)
베이스라인 대비 총 병변 면적의 변화 [mm^2]				
산술평균 (SD), 관측치	48	-0.4 (2.9)	-0.2 (3.1)	0.1 (3.6)
LS 평균 (SE) [A]		-0.46 (0.19)	-0.35 (0.20)	0.09 (0.22)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.55 (-1.04, -0.06)	-0.44 (-0.94, 0.06)	
산술평균 (SD), 관측치	60	-0.5 (2.8)	-0.4 (3.2)	-0.3 (3.2)
LS 평균 (SE) [A]		-0.48 (0.20)	-0.54 (0.21)	-0.24 (0.20)
LS 평균 차이 (95% CI) [A, B]		-0.24 (-0.72, 0.24)	-0.29 (-0.79, 0.20)	
산술평균 (SD), 관측치	96	-0.3 (3.3)	-0.3 (3.2)	-0.2 (3.4)
LS 평균 (SE) [A]		-0.43 (0.20)	-0.42 (0.20)	-0.18 (0.20)
LS 평균 차이 (95% CI) [A, B]		-0.25 (-0.72, 0.21)	-0.24 (-0.71, 0.22)	

[A)] LS 평균, CI 및 p값은 베이스라인 최대 교정 시력(BCVA) 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 계수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 BCVA 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.

[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12- 또는 HDQ16-군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.

CI: 신뢰구간; LS: 최소제곱; SD: 표준편차; SE: 표준오차

그림 1. PULSAR 임상시험에서 베이스라인 대비 96주까지 CRT의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



(2) 당뇨병성 황반 부종 (DME)

당뇨병성 황반 부종은 시력 상실로 이어질 수 있는 혈관투과성 증가 및 망막 모세혈관의 손상을 특징으로 한다.

PHOTON 임상시험에는 당뇨병성 황반 부종 환자를 등록했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 2:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 5회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

HDQ12 및 HDQ16 군 환자는 시력 및 해부학적 검사결과에 따라 더 빈번한 투여 요법으로 이동할 수 있었다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

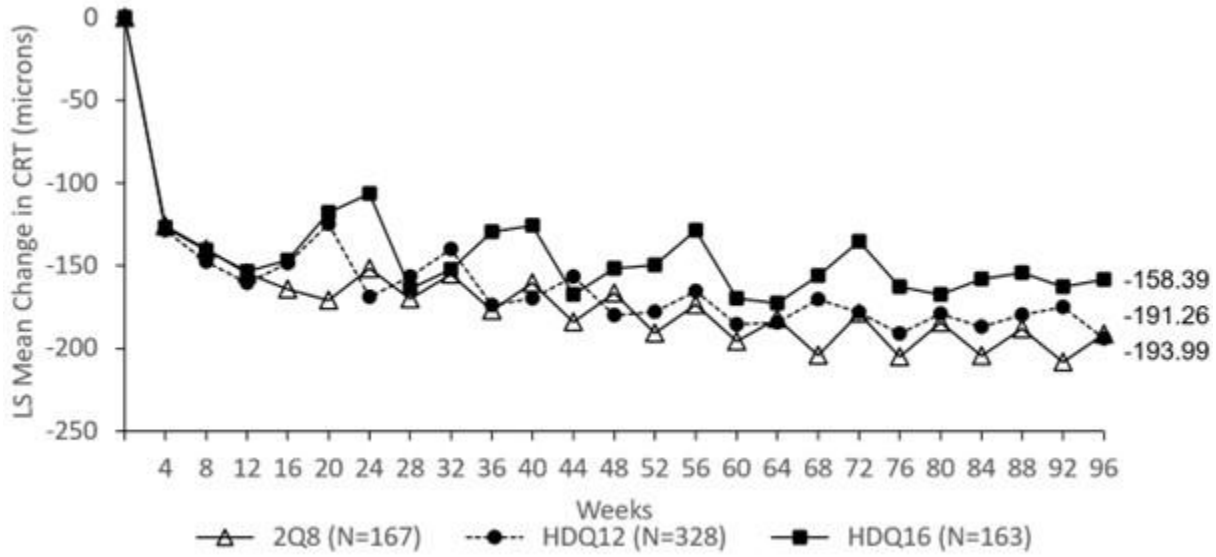
표 3. PHOTON 임상시험에서 약력학적 파라미터 (전체 분석군, FAS)

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 328)	아일리아 HDQ16 (N = 163)	아일리아 2Q8 (N = 167)
베이스라인 대비 누출면적[A]의 변화 [mm^2]				
산술평균 (SD), 관측치	48	-13.9 (13.91)	-9.4 (11.50)	-9.2 (12.11)
	60	-13.9 (13.54)	-12.0 (13.26)	-14.4 (12.89)
	96	-12.8 (10.98)	-9.4 (10.61)	-11.9 (11.26)

A) 형광안저혈관조영술(fluorescein angiography) 측정에 근거함

SD: 표준편차

그림 2. PHOTON 임상시험에서 베이스라인 대비 96주까지 CRT의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



3) 임상적 유효성 및 안전성

(1) 신생혈관성 (습성) 연령 관련 황반 변성 (nAMD)

이 약의 안전성 및 유효성은 신생혈관성 연령 관련 황반 변성 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(PULSAR)에서 평가했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 1:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

16주부터 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 환자들은 시력 및 해부학적 검사결과에 근거하여 다음 두 기준을 모두 충족하는 경우 투여 간격을 단축했다.

① 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 5글자 초과, 그리고

② 12주차 대비 25 micron을 초과한 중심망막두께(CRT) 증가 또는 새로운 중심와 출혈(foveal hemorrhage) 또는 중심와 신생 혈관 증식(foveal neovascularization).

투여 첫해에 환자 투여간격의 유지 또는 단축 여부와 관계없이, 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 모든 환자들은 다음의 기준을 충족하는 경우 52주부터(최대 4주까지의 투여간격으로) 투여 간격 연장이 허용되었다.

① 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 5글자 미만, 그리고

② 광간섭단층촬영(OCT)에서 중심부 하위 영역에 삼출물 없음, 그리고

③ 새로운 중심와 출혈 또는 중심와 신생 혈관 증식 발병 없음

투여간격 연장 또는 단축 기준을 충족하지 않는 환자들은 투여간격을 유지하였다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

양측성 질환이 있는 환자는 아일리아 2 mg 또는 다른 항-VEGF 약제를 반대쪽 눈에 투여할 수 있었다.

환자의 연령은 50-96세였으며 평균 74.5세였다.

HDQ12 및 HDQ16 군에 무작위 배정된 환자는 65세 이상이 각각 약 92% (309/335) 및 87% (295/338)이었고, 75세 이상은 각각 약 51% (172/335) 및 51% (171/338)였다.
1차 유효성 평가변수는 48주차에 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 최대 교정 시력 (BCVA)의 평균 변화였다.
HDQ12 및 HDQ16 투여는 1차 유효성 평가변수인 '48주차 BCVA 평균 변화' 및 주요 2차 유효성 평가변수인 '60주차 BCVA 평균 변화'에서 2Q8 투여 대비 비열등한 것으로 나타났으며 이 효과는 96주까지 유지되었다.
또한, 아일리아 8 mg (HDQ12 및 HDQ16 통합군) 투여는 주요 2차 유효성 평가변수인 '16주차 황반 중심부에 망막내액(IRF) 및 망막하액(SRF)이 없는 대상자 비율'에서 아일리아 2 mg (2Q8) 투여보다 우수한 것으로 나타났다: 2Q8 군에서 51.6% 대비 HDQ12 및 HDQ16 통합군에서 63.3%, 보정 차이 11.7% (95% CI: 5.3, 18.2; p=0.0002).
48주까지 HDQ12군의 79.4%가 12주 이상 투여 간격을 유지했으며 HDQ16군의 76.6%가 16주의 투여 간격을 유지했다.
60주까지 HDQ12군 환자의 43.1%는 투여간격을 16주으로 연장했고, HDQ16군 환자의 38.5%는 투여간격을 20주로 연장했다.
96주차에 HDQ12 및 HDQ16 통합군 환자의 71.0%가 16주 이상의 투여간격을, 46.8%가 20주 이상의 투여간격을, 27.8%가 24주 투여간격을 달성했다.
48주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 6.0(6.1), 5.0(5.2) 및 7.0(6.9) 였다.
60주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 7.0(7.1), 6.0(6.2) 및 9.0(8.8) 였다.
96주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 9.0(9.7), 8.0(8.2) 및 13.0(12.8) 였다.
표 4. PULSAR 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 335)	아일리아 HDQ16 (N = 338)	아일리아 2Q8 (N = 336)
ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화 [D]				
산술평균 (SD), 관측치	48	6.7 (12.6)	6.2 (11.7)	7.6 (12.2)
LS 평균 (SE) [A]		6.06 (0.77)	5.89 (0.72)	7.03 (0.74)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.97 (-2.87, 0.92)	-1.14 (-2.97, 0.69)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0009	0.0011	
산술평균 (SD), 관측치	60	6.6 (13.6)	6.6 (11.7)	7.8 (12.6)
LS 평균 (SE) [A]		6.37 (0.74)	6.31 (0.66)	7.23 (0.68)

LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.86 (-2.57, 0.84)	-0.92 (-2.51, 0.66)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0002	<0.0001	
산술평균 (SD), 관측치	96	5.9 (14.2)	5.6 (13.7)	7.4 (13.8)
LS 평균 (SE) [A]		5.59 (0.77)	5.52 (0.75)	6.60 (0.73)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-1.01 (-2.82,0.80)	-1.08 (-2.87,0.71)	
Nominal p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0006	0.0007	
베이스라인 대비 BCVA에서 15글자 이상 증가한 환자 [D]				
비율 (LOCF)	48	20.7%	21.7%	22.1%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-1.7% (-7.8%, 4.3%)	-0.9% (-7.0%, 5.1%)	
비율 (LOCF)	60	23.7%	23.1%	23.3%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		0.1% (-6.2%, 6.3%)	-0.7% (-6.9%, 5.5%)	
비율 (LOCF)	96	22.2%	22.8%	24.2%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-2.4% (-8.4%, 3.6%)	-2.0% (-8.0%, 4.1%)	

[A)] LS 평균, CI 및 p-value는 베이스라인 최대 교정 시력(BCVA) 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 BCVA 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.

[B)] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12- 또는 HDQ16-군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.

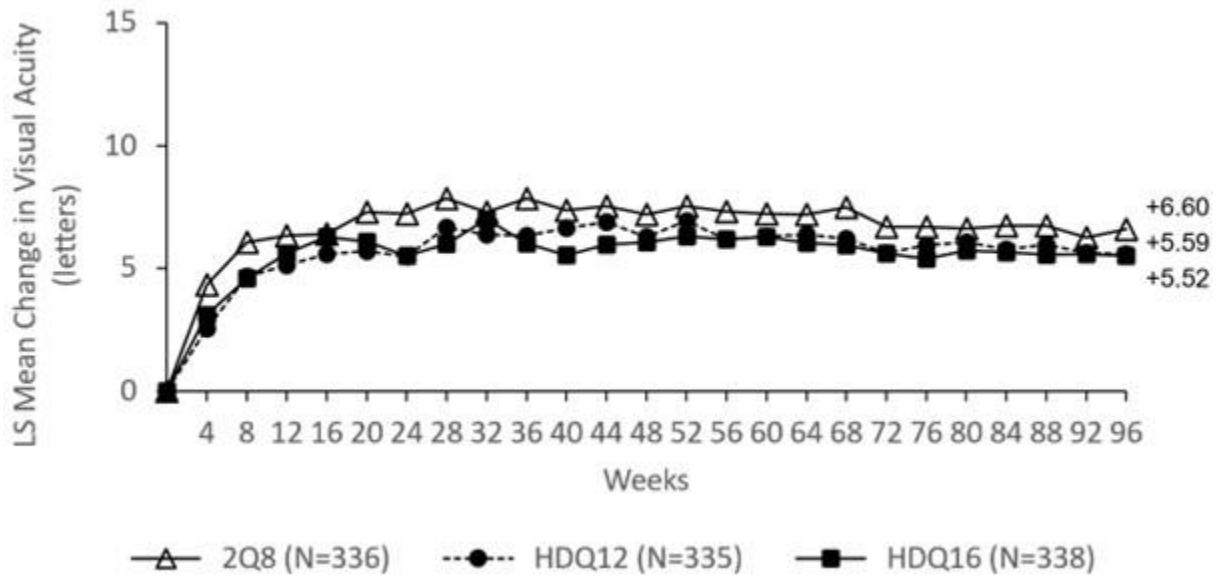
[C)] 무작위 배정에 사용된 층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, 이전 DME 투여) 및 정규 근사로 계산한 CI를 포함한 멘텔-헨젤(Mantel-Haenszel) 가중 투여 차이

[D)] 전체 분석군 (Full Analysis Set)

CI: 신뢰구간; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; LOCF: 마지막 관측값 진행 대체법; LS: 최소제곱; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurements; SD: 표준편차; SE: 표준오차

치료 간격은 사전에 지정된 탐색적 방법으로 분석됨

그림 3. PULSAR 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 96주까지 BCVA의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



연령, 성별, 지리적 지역, 민족, 인종, 베이스라인 BCVA 및 병변 유형에 대해 평가 가능한 하위군의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관적이었다.

(2) 당뇨병성 황반 부종 (DME)

이 약의 안전성 및 유효성은 당뇨병성 황반 부종 환자를 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 이중눈가림, 활성 대조 임상시험(PHOTON)에서 평가했다. 3가지 평행 투여군 중 하나에 환자를 2:1:1 비율로 배정했다:

① 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 12주마다 투여 (HDQ12),

② 아일리아 8 mg을 4주 간격으로 3회 초기 주사 후 16주마다 투여 (HDQ16),

③ 아일리아 2 mg을 4주 간격으로 5회 초기 주사 후 8주마다 투여 (2Q8).

16주부터 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 환자들은 시력 및 해부학적 검사결과에 근거하여 다음 두 기준을 모두 충족하는 경우 투여 간격을 단축했다.

① DME 지속 또는 악화와 관련된 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 10글자 초과, 그리고

② 12주차 대비 50 micron을 초과한 중심망막두께(CRT)증가.

투여 첫해에 환자 투여간격의 유지 또는 단축 여부와 관계없이, 임상 계획서에 따라 HDQ12 및 HDQ16군의 모든 환자들은 다음의 기준을 충족하는 경우 52주부터(최대 4주까지의 투여간격으로) 투여 간격 연장이 허용되었다.

① 12주차 대비 BCVA 글자 소실이 5글자 미만, 그리고

② SD OCT에서 중심망막두께(CRT) 300 micron 미만 (또는 망막색소상피세포(RPE) 포함 측정시 320 micron 미만)

투여간격 연장 또는 단축 기준을 충족하지 않는 환자들은 투여간격을 유지하였다. 최소 주사 간격은 모든 군에서 8주였다.

양측성 질환이 있는 환자는 아일리아 2 mg을 반대쪽 눈에 투여할 수 있었다.

환자의 연령은 24-90세였으며 평균 62.3세였다.
HDQ12 및 HDQ16 군에 무작위 배정된 환자는 65세 이상이 각각 약 44% (143/328) 및 44% (71/163)이었고, 75세 이상은 각각 약 11% (36/328) 및 14% (14/163) 였다.
1차 유효성 평가변수는 48주차에 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 최대 교정 시력 (BCVA)의 평균 변화였다.
아일리아 8 mg (HDQ12 및 HDQ16 투여군 모두) 투여는 1차 유효성 평가변수인 '48주차 BCVA 평균 변화' 및 주요 2차 유효성 평가변수인 '60주차 BCVA 평균 변화'에서 아일리아 2 mg (2Q8) 투여 대비 비열등한 것으로 나타났으며 이 효과는 96주까지 유지되었다.
48주까지 HDQ12군의 91.0%가 12주 이상 투여 간격을 유지했으며 HDQ16군의 89.1%가 16주의 투약 간격을 유지했다.
60주까지 HDQ12군 환자의 42.6%는 투여간격을 16주로 연장했고, HDQ16군 환자의 34.2%는 투여간격을 20주로 연장했다.
96주차에 HDQ12 및 HDQ16 통합군 환자의 72.4%가 16주 이상의 투여간격을, 44.3%가 20주 이상의 투여간격을, 26.8%가 24주 투여간격을 달성했다.
48주까지 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수는 각각 중앙값(평균) 6.0(6.0), 5.0(5.0) 및 8.0(7.9) 였다.
60주 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 7.0(7.0), 6.0(6.0) 및 10.0(9.8) 였다.
96주 투여를 마친 HDQ12-, HDQ16- 및 2Q8-군 환자의 주사 횟수 중앙값(평균)은 각각 9.0(9.5), 8.0(7.8) 및 14.0(13.8) 였다.
표 5. PHOTON 임상시험의 유효성 결과

유효성 결과	주	아일리아 HDQ12 (N = 328)	아일리아 HDQ16 (N = 163)	아일리아 2Q8 (N = 167)
ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 BCVA의 평균 변화 [D]				
산술평균 (SD), 관측치	48	8.77 (8.95)	7.86 (8.38)	9.21 (8.99)
LS 평균 (SE) [A]		8.10 (0.61)	7.23 (0.71)	8.67 (0.73)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.57 (-2.26, 1.13)	-1.44 (-3.27, 0.39)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		<0.0001	0.0031	
산술평균 (SD), 관측치	60	9.05 (9.27)	7.96 (9.14)	9.62 (9.58)
LS 평균 (SE) [A]		8.52 (0.63)	7.64 (0.75)	9.40 (0.77)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		-0.88 (-2.67, 0.91)	-1.76 (-3.71, 0.19)	
p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		0.0003	0.0122	
산술평균 (SD), 관측치	96	8.82 (9.93)	7.50 (9.86)	8.41 (11.10)

LS 평균 (SE) [A]		8.15 (0.63)	6.59 (0.77)	7.70 (0.89)
LS 평균 차이 [A, B] (95% CI)		0.45 (-1.55, 2.45)	-1.11 (-3.27, 1.05)	
Nominal p-value (4글자 한계 단측 비열등성 검정) [A, B]		<0.0001	0.0044	
베이스라인 대비 BCVA에서 15글자 이상 증가한 환자 [D]				
비율 (LOCF)	48	18.7%	16.6%	23.0%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-4.64% (-12.30%, 3.02%)	-7.14% (-15.45%, 1.17%)	
비율 (LOCF)	60	21.5%	16.0%	26.1%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-5.01% (-13.04%, 3.02%)	-10.78% (-19.27%, -2.29%)	
비율 (LOCF)	96	24.5%	19.6%	26.1%
보정된 비율 차이 [B, C] (95% CI)		-1.88% (-10.03%, 6.28%)	-7.07% (-15.94%, 1.80%)	

[A] LS 평균, CI 및 p-value는 베이스라인 최대 교정 시력(BCVA) 측정값을 공변량으로, 투여군을 요인으로, 무작위배정에 사용한 계층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA) 및 방문을 고정 요인으로 하고, 방문과 베이스라인 BCVA 간 상호작용, 방문과 투여 간 상호작용을 조건으로 한 MMRM을 기반으로 한다.

[B] 절대 차이는 각각 아일리아 HDQ12 또는 HDQ16군에서 2Q8-군을 뺀 값이다.

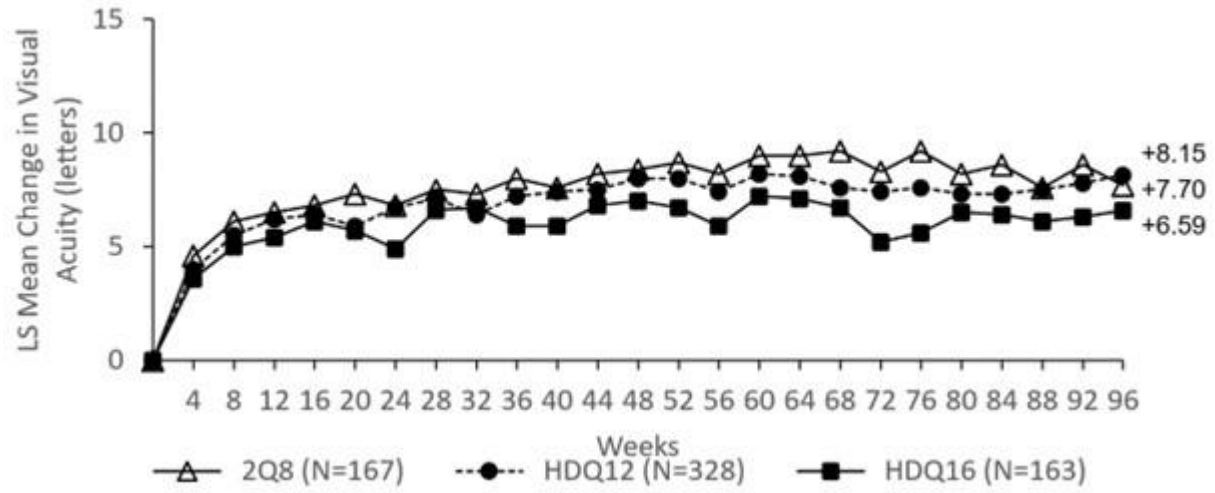
[C] 무작위 배정에 사용된 층화 변수 (지리적 지역, 범주형 베이스라인 BCVA, 이전 DME 투여) 및 정규 근사로 계산한 CI를 포함한 멘텔-헨젤(Mantel-Haenszel) 가중 투여 차이

[D] 전체 분석군 (Full Analysis Set)

CI: 신뢰구간; LOCF: 마지막 관측값 진행 대체법; LS: 최소제곱; SD: 표준편차; SE: 표준오차

치료 간격은 사전에 지정된 탐색적 방법으로 분석됨

그림 4. PHOTON 임상시험에서 ETDRS 글자 점수로 측정한 베이스라인 대비 96주까지 BCVA의 LS 평균 변화(전체 분석군, FAS)



연령, 성별, 지리적 지역, 민족, 인종, 베이스라인 BCVA, 병변 유형 그리고 이전 DME 치료에 대해 평가 가능한 하위군의 유효성 결과는 전체 집단의 결과와 일관적이었다.

이전에 당뇨병성 황반 부종 치료를 받은 환자의 비율은 투여군 간에 균형을 이루었다 (HDQ12군 43.6%, HDQ16군 43.6%, 2Q8군 44.3%). 이전에 치료를 받은 하위군 환자에서의 투여 효과는 치료 경험이 없는 환자에서 관찰된 것과 유사했다.

약동학적 특성

이 약은 눈의 국소 효과를 위해 유리체로 직접 투여한다.

1) 흡수/분포

애플리버셉트는 유리체 내 투여 후 눈에서 체순환으로 느리게 흡수되며 주로 체순환에서 VEGF와 비활성, 안정적 복합체로 관찰된다. 하지만 “유리된 애플리버셉트”만 내인성 VEGF와 결합할 수 있다.

데이터의 집단 약동학 분석에 기초하여 신생혈관성 연령 관련 황반 변성 및 당뇨병성 황반 부종 집단간에 유의한 약동학적 차이가 관찰되지 않았으므로 두 집단을 통합하여 집단 약동학 추정 파라미터를 제시하였다. 애플리버셉트 8 mg의 편측 유리체 내 투여 후, 혈장 내 유리 애플리버셉트의 평균(SD) C_{max}는 0.30(0.27) mg/L이었고, 혈장 내 최대 혈장 농도까지의 평균 시간은 2.89일이었다. 최초 3회의 매 월 유리체 내 투여 후 혈장 내 유리 애플리버셉트의 축적량은 매우 적었으며(평균 축적비율 1.2), 이후 더 이상의 축적은 관찰되지 않았다.

2) 제거

애플리버셉트는 치료용 단백질이며, 약물 대사 연구는 수행되지 않았다. 애플리버셉트는 내인성 유리 VEGF 결합을 통한 표적 매개 처리 및 단백질 분해를 통한 대사를 통해 제거될 것으로 예상된다. 이 약을 유리체 내로 투여 시, 정량 불가 유리 애플리버셉트 혈장 농도에 도달하는 평균 시간은 3.5주였다.

3) 신장애/간장애

이 약으로 신장애 및 간장애 환자를 대상으로 한 특정 연구는 수행되지 않았다.
집단 약동학 분석에서 경증 내지 중증 신장애 환자의 애플리버셉트에 대한 전신 노출은 정상 신기능을 가진 환자와 유사한 것으로 나타났다. 경증 간장애는 간 기능이 정상인 환자 대비 애플리버셉트의 전신 노출에 영향을 미치지 않았다.
비임상 정보
비임상 연구에서의 반복 투여 독성에 대한 효과는 임상적 사용과의 관련성이 거의 없도록 의도된 임상 용량의 유리체 내 투여 후 최대 사람 노출을 상당히 초과한 것으로 간주되는 전신 노출에서만 관찰되었다.
애플리버셉트를 유리체 내 투여한 원숭이의 코선반(nasal turbinate)에서 최대 사람 노출을 초과한 전신 노출 시 호흡기 상피의 미란 및 궤양이 관찰되었다. C_{max}및 AUC에 따른 유리 애플리버셉트의 전신 노출은 유리체 내 8 mg 투여 후 성인 환자에서 관찰된 값보다 각각 약 42배 및 29배 더 높았다. 원숭이에서 최대무독성량(NOAEL) 인 0.5 mg/눈에서 전신 노출은 C_{max} 및 AUC에 따라 각각 5.2배 및 3.3배 더 높았다.
애플리버셉트의 돌연변이 또는 발암 가능성에 대해 수행된 연구는 없다.
자궁 내 발생에 대한 애플리버셉트의 효과는 임신한 토끼를 대상으로 수행한 배태자 발생 연구에서 정맥 내 투여(3~60 mg/kg) 및 피하 투여(0.1~1 mg/kg)를 통해 확인되었다. 모성 NOAEL은 각각 3 mg/kg 또는 1 mg/kg 이었다. 발생 NOAEL은 확인되지 않았다. 0.1 mg/kg 용량에서 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 누적 AUC에 기반한 전신 노출은 유리체 내 8 mg 투여 이후 성인 환자에서 관찰된 값보다 각각 약 1.7배 및 0.9배 더 높았다. 수컷 및 암컷 생식력에 대한 효과는 애플리버셉트를 3~30 mg/kg의 용량 범위로 원숭이 정맥 내 투여한 6개월간의 연구 중 일부로 평가되었다. 모든 용량 수준에서 암컷 생식 호르몬 농도 변화와 연관된 무월경 또는 불규칙한 월경 그리고 정자 형태 및 운동성의 변화가 관찰되었다. 3 mg/kg의 용량을 정맥 내 투여 시 관찰된 유리 애플리버셉트의 C_{max} 및 AUC에 따르면 사람에서 유리체 내 8 mg 투여 후 관찰된 값보다 전신 노출이 각각 약 606배 및 91배 더 높았다. 모든 변화는 가역적이었다.

○ 저장방법 및 사용기간

저장방법 : 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것
사용(유효)기간 : 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
전공정위탁제조(제조의뢰자)	Bayer AG	독일	51368 Leverkusen, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	미국	81 Columbia Turnpike Rensselaer, New York 12144, USA
일부공정위탁제조(제조자)	Regeneron Ireland Designated Activity Company	아일랜드	Raheen Business Park, Limerick, Ireland
일부공정위탁제조(제조자)	Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co.KG	독일	Schutzenstrasse 87, 99-101, 88212 Ravensburg, Germany
일부공정위탁제조(제조자)	Bayer AG	독일	Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany
수입(수입자)	바이엘코리아(주)	대한민국	서울특별시 영등포구 여의대로 108 파크원 타워2 24층

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료	기타 (통계)
신청일자	2024.09.02.	2024.09.02.	2024.09.02.	-	-	-
보완요청 일자	2025.01.13.	2025.01.08.	2025.07.08.	-	-	-
보완접수 일자	2025.06.27.	2025.06.30.	2025.07.25.	-	-	-
최종처리 일자	2025.08.27.	2025.08.21.	2025.08.25.	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 생물의약품의 품목허가·심사 규정(식약처고시) [별표1] > 제2부 > Ⅱ. 자료제출의약품 > 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기 다른 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3						4						5				6		7	8
		가								나							가			나			가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	3)	1)	2)	3)														
제출자료	○	x	x	x	x	x	x	x	x	△	○	○	○	○	△	○	x	x	x	○	△	△	x	x	x	x	x	x	x	x	△	x	△	x	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	○	x	○	○
면제사유	-																																			

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적 · 생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료(제조 중에 사용되는 물질에 대한 자료 포함)
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험

2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

1) 항원성시험

2) 면역독성시험

3) 국소독성시험(국소내성시험 포함)

4) 의존성

5) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료(기타 WHO 가이드라인 및 공정서 수재내용 등의 자료 등)

8. 기타 해당 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 이번 신청은 프리필드시린지 제형인 '아일리아프리필드시린지8밀리그램(애플리버셉트)'를 신규 품목허가 신청한 건으로 바이알 제형인 '아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)'가 기허가 되어있음.
- 신청품목은 기허가된 '아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)'과 효능·효과, 용법·용량이 동일하며, 비임상시험자료 및 임상시험자료는 '아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)' 허가시 제출된 자료와 동일함.

  「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」 [별표 1] 제2부. Ⅱ. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품에 해당하여 별도의 비임상시험 및 임상시험 자료는 요구되지 않음.
- 적용상의 주의, 보관 및 취급상의 주의사항 외 사용상의 주의사항은 기허가된 '아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)'의 최신 사전검토 승인 사항과 일치함.

[약어 및 정의]

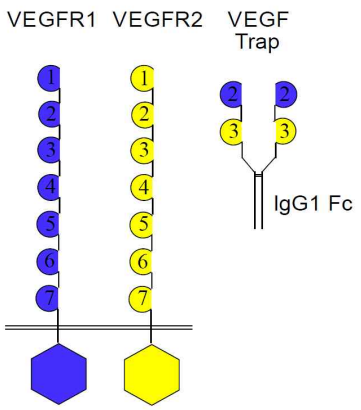
- nAMD : neovascular age-related macular degeneration 신생 혈관 연령-관련 황반 변성
- DME : diabetic macular edema 당뇨병성 황반 부종

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아일리아프리필드시린지8밀리그램(애플리버셉트)
- 명칭 : 애플리버셉트 (Eylea®, REGN3, 또는 VEGF-Trap로도 지칭)
- 애플리버셉트는 혈관 내피 성장 인자(VEGF) 억제제로, VEGFR-2의 세 번째 Ig 영역에 융합된 VEGFR-1의 두 번째 Ig 영역이 사람 면역글로불린 G1(IgG1)의 불변 영역(Fc) 분절에 일직선으로 융합된 새로운 재조합, 융합 단백질이다.

Figure 2-1: VEGF Trap 의 구조



1.2. 기원 및 개발경위

- 신청 품목인 아일리아프리필드시린지8밀리그램은 기허가된 아일리아주8밀리그램의 프리필드시린지 제형으로, 동일한 효능·효과, 용법·용량으로 품목허가 신청하였다. 아일리아프리필드시린지8밀리

그램은 아일리아주8밀리그램과 원액의 구성은 동일하며, 아일리아 114.3 mg/mL 용액을 포함한다.

- 고용량의 애플리버셉트 114.3 mg/mL 제품(아일리아주8밀리그램, 아일리아프리필드시린지8밀리그램)은 기허가된 애플리버셉트 40 mg/mL 제품(아일리아주사, 아일리아프리필드시린지)과 동일한 주성분을 공유하지만, 첨가제/조성(formulation)이 다르다. 고용량의 애플리버셉트 제품은 BCVA를 포함한 주요 유효성 평가변수에서 Eylea 2mg에 대한 비열등성을 입증하여, 환자에게 최대 16주까지 연장된 투여 간격을 제공하고자 한다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 기허가된 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트) 참고

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 사용상의 주의사항 참고

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 신청 적응증과 관련 국내 임상시험 승인 이력

임상시험 제목	국내 승인일자 (승인번호)
신생혈관성 연령 관련 황반변성 환자에서 고용량 애플리버셉트의 유효성 및 안전성에 대한 무작위 배정 이중 눈가림, 활성 대조, 제3상 임상시험	2020.08.11. (33120)

- 사전검토 : 아일리아주8밀리그램의 사용상의 주의사항에 대한 사전검토(접수번호: 20240090118)가 이루어졌으며, 신청품목인 아일리아프리필드시린지8밀리그램에 동일한 내용을 반영하였음.

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 애플리버셉트(Aflibercept)
- 분자식 : $C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$
- CAS No.: 862111-32-8

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ pH ■ 단백질 □ 무균 □ 발열성물질 ■ 엔도톡신 ■ 역가 ■ 확인
■ 기타(▨▨▨▨▨▨)

▨▨▨▨▨▨ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- L-아르기닌염산염, L-히스티딘, 백당, 폴리소르베이트20

2.2.2. 완제의약품 시험항목

완제의약품
■pH ■성상 ■단백질 ■무균 □발열성물질 □보존제(사용 보존제명) ■엔도톡신 ■역가 □이상독성부정 □함습도 ■확인 ■주사제 관련 시험(■불용성미립자 ■불용성이물 ■실용량 □제제균일성) ■기타(순도, ▨▨▨▨▨▨)

▨▨▨▨▨▨ 민원인의 요청에 의해 비공개되었습니다.

2.3. 품질에 관한 자료에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제2호, 제26조, 제29조에 따라 제출한 자료의 적절성을 검토한 결과 타당함.

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	-	원료의약품과 동일 재질	적합
가속시험	25±2°C		적합
가혹시험	37°C		적합

3.2. 완제의약품의 안정성

- 밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	2~8 ℃, 24개월	프리필드시린지/ 완제의약품과 동일 재질	적합
가속시험	25±2 ℃,60±5%RH		적합
가혹시험	37 ℃		적합
광안정성	ICH Q1B		적합

3.3. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조제1항제3호에 따라 검토 결과 신청한 보관조건 및 사용(유효)기간

'밀봉용기, 차광하여 냉장보관(2~8℃), 얼리지 말 것, 제조일로부터 24개월' 은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

- 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트) 품목허가시와 동일한 독성시험자료를 제출하였음.

「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」[별표 1] 제2부. II. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품으로 비임상시험 자료는 자료제출 요건이 아님.

5. 약리작용에 관한 자료

- 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트) 품목허가시와 동일한 약리작용에 관한 자료를 제출하였음.

「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」[별표 1] 제2부. Ⅱ. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품으로 비임상시험 자료는 자료제출 요건이 아님.

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트) 품목허가시와 동일한 임상시험자료를 제출하였음.

「생물학적제제등의 품목허가·심사 규정(식약처 고시)」[별표 1] 제2부. Ⅱ. 자료제출의약품 9. 최종 제품의 투여 형태나 용기가 다른 의약품으로 임상시험 자료는 자료제출 요건이 아님.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국 : 8mg 바이알 2023.08.18.
- 유럽 : 8mg 바이알 2024.01.05. 프리필드시린지 추가 2025.03.12.

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 아일리아주8밀리그램(애플리버셉트)과의 비교